

Treating drug dependence and/or addiction, e.g. due to cocaine or heroin, using desoxypheganine as choline esterase inhibitor and monoamine oxidase inhibitor which crosses blood-brain barrier**Publication number:** DE19906978**Publication date:** 2000-08-24**Inventor:** ASMUSSEN BODO (DE); HÖFFMANN HANS-RAINER (DE); HILLE THOMAS (DE); OPITZ KLAUS (DE)**Applicant:** LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE)**Classification:****- international:** C07D487/04; A61K9/10; A61K9/22; A61K9/52; A61K31/519; A61P25/30; C07D487/00; A61K9/10; A61K9/22; A61K9/62; A61K31/519; A61P25/00; (IPC1-7): A61K31/505**- European:** A61K31/519**Application number:** DE19991006978 19990219**Priority number(s):** DE19991006978 19990219**Also published as:** WO0048582 (A3) WO0048582 (A2) EP1152763 (A3) EP1152763 (A2) US6599511 (B1)[more >>](#)[Report a data error here](#)**Abstract of DE19906978**

The use of desoxypheganine (I) for treating drug addiction and/or drug dependence is new. The use of desoxypheganine of formula (I) and/or its acid addition salt is claimed for the preparation of medicament for treating drug addiction and/or drug dependence. Independent claims are included for: (1) the preparation of a pharmaceutical formulation for treating drug addiction and/or drug dependence, by incorporating (I) and/or its acid addition salt (in the form of solid, solution or dispersion in an inorganic or organic medium) in the formulation, optionally together with additional additives; and (2) a method of treating drug addiction and/or drug dependence, involving administration of (I) and/or its acid addition salt.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 199 06 978 A 1

⑯ Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/505

⑯ Aktenzeichen: 199 06 978.6
⑯ Anmeldetag: 19. 2. 1999
⑯ Offenlegungstag: 24. 8. 2000

DE 199 06 978 A 1

⑯ Anmelder:

LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG, 56626
Andernach, DE

⑯ Erfinder:

Asmussen, Bodo, Dr., 56170 Bendorf, DE;
Hoffmann, Hans-Rainer, Dr., 56566 Neuwied, DE;
Hille, Thomas, Dr., 56567 Neuwied, DE; Opitz,
Klaus, Prof. Dr.med., 48157 Münster, DE

⑯ Entgegenhaltungen:

Chem. Abstr. 100:132532 t;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Desoxypeganin zur Behandlung der Drogenabhängigkeit

⑯ Desoxypeganin und/oder seine pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze können zur Behandlung von Drogensucht oder Drogenabhängigkeit verwendet werden. Diese Substanzen werden vorzugsweise in einer kontinuierlichen und kontrollierten Weise verabreicht. Die pharmazeutische Darreichungsform ermöglicht eine kontrollierte Freisetzung für z. B. orale, transdermale oder auf anderem Wege parenterale Verabreichung.

DE 199 06 978 A 1

DE 199 06 978 A 1

1

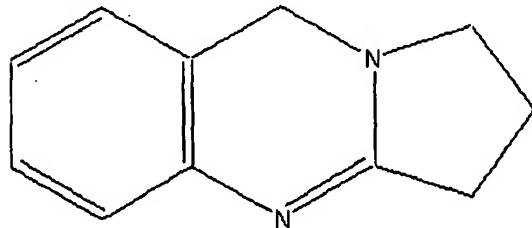
Beschreibung

Desoxypeganin und/oder seine pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze können zur Behandlung von Drogenabhängigkeit verwendet werden. Diese Substanzen werden in einer kontrollierten Weise verabreicht, vorzugsweise in einer kontinuierlichen. Die pharmazeutische Darreichungsform ermöglicht eine kontrollierte Freisetzung für z. B. orale, transdermale oder auf anderem Wege parenterale Verabreichung.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Desoxypeganin sowie seiner pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalze zur Behandlung von Drogenabhängigkeit und/oder Drogensucht. Diese Verbindungen werden aus entsprechenden pharmazeutischen Formulierungen, die z. B. oral, transdermal oder anderweitig parenteral verabreicht werden, z. B. kontinuierlich oder anderweitig kontrolliert freigesetzt. Solche Darreichungsformen können auch die subkutane, sublinguale oder intramuskuläre Verabreichung ermöglichen. Schließlich ist auch die Verabreichung als Implantat möglich. Der Begriff parenteral umfasst aber auch andere Anwendungsformen, außer der oralen, also z. B. auch die rektale, intravenöse, intramuskuläre, intraperitoneale und nasale Anwendung.

Desoxypeganin oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz oder eine Mischung aus Base und Salz dient zur Substitutionstherapie von Drogensüchtigen wie z. B. Opiatsüchtigen, beispielsweise Heroinsüchtigen oder Cocainsüchtigen.

Desoxypeganin ist in der ehemaligen Sowjetunion zwar ausführlich untersucht und seine pharmakologischen Wirkungen intensiv erforscht worden, die erfundungsgemäße Verwendung einer desoxypeganin-haltigen Formulierung zur Behandlung von Drogensucht und/oder Drogenabhängigkeit wurde aber bisher nicht beschrieben.



Bei Desoxypeganin (1,2,3,9-Tetrahydropyrrolo[2,1-b]chinazolin) handelt es sich um ein Alkaloid der Summenformel $C_{11}H_{12}N_2$ mit obiger Struktur, das in Pflanzen aus der Familie Zygophyllaceae enthalten ist. Als Säureadditionssalz (Hydrochlorid) ist es kommerziell erhältlich.

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften gehört Desoxypeganin zur Gruppe der reversibel wirkenden Cholinesterasenhemmstoffe, steht in seinen Wirkungen dem Physostigmin und dem Neostigmin nahe, zeichnet sich jedoch durch besondere spezifische Eigenschaften aus. Desoxypeganin hemmt nämlich nicht nur die Acetylcholinesterase, sondern auch die Monoaminoxidase. Dieser Vorteil wiegt seine auf die Gewichtseinheit bezogene etwas geringere Cholinesterasenhemmwirkung (im Vergleich zu Physostigmin) auf.

Im Gegensatz zu Neostigmin überwindet Desoxypeganin die Bluthirnschranke und antagonisiert die cerebralen Wirkungen cholinriger Gifte. Die Gewinnung des Desoxypeganin erfolgt durch Isolierung aus der Steppenraute (Peganum harmala) oder durch Synthese.

Arzneiformen, die Wirkstoffe kontrolliert freisetzen, sind im Stand der Technik bereits bekannt. Die Verabreichung pharmazeutisch wirksamer Verbindungen mittels solcher

2

Formulierungen kann oral, transdermal oder anderweitig parenteral erfolgen derartigen Arzneimitteln kann das Desoxypeganin als solches oder in Form pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze vorliegen z. B. als Hydrohalogenid, insbesondere -chlorid oder -bromid, oder als Salz einer anderen pharmazeutisch annehmbaren Säure, z. B. als Citrat, Tartrat, Acetat. Diese Mittel enthalten ferner in der Regel Hilfsstoffe, wie Trägerstoffe, Fliessverbesserer, Lösungsmittel und Öle, deren Art und Menge je nach Darreichungsform schwankt. Im allgemeinen liegt der Gehalt an Wirkstoff im Arzneimittel, berechnet als freies Desoxypeganin, zwischen 0,1 und 50 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 2 und 15 Gew.-%.

Der Wirkstoff bzw. das Wirkstoffgemisch wird durch die entsprechende pharmazeutische Formulierung über einen längeren Zeitraum abgegeben, z. B. für etwa 12, 16, 24, oder 72 Stunden. Bei speziellen Darreichungsformen kann sich der Wirkstoffabgabezitraum auch über mehr als 3 Tage erstrecken.

Prinzipiell ist eine transdermale Gabe von Desoxypeganin und seinen pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen einer oralen oder parenteralen Applikation vorzuziehen. Es ist klar, dass ein transdermales therapeutisches System (TTS) eine stark erhöhte Sicherheit in Bezug auf die missbräuchliche Anwendung bietet. So ist eine Extraktion des Wirkstoffs aus der TTS-Matrix ohne fachmännische Kenntnisse nicht möglich. Damit stellt eine missbräuchliche parenterale Applikation durch einen Süchtigen zur Suchtbefriedigung eine wesentlich geringere Gefahr dar, als sie bei-

spielsweise bei einer oral anzuwendenden Lösung gegeben wäre. Eine Therapie mit Hilfe eines transdermalen therapeutischen Systems kann ohne direkte Aufsicht bzw. ohne den Arzt durchgeführt werden. Ein weiterer Vorteil ist die direkte Kontrolle der abgegebenen Dosis über die Freisetzungsfäche. Bei einer Entzugstherapie lassen sich die notwendigen Dosen in einfacher Weise auf die jeweiligen Bedürfnisse des Süchtigen abstimmen. Daneben sind die bekannten Vorteile einer transdermalen Applikation gegeben, und zwar:

– Vermeidung der bei oraler Anwendung erforderlichen hohen Arzneistoffdosis, die dem First-Pass-Effekt Rechnung zu tragen hat, sowie
– besser steuerbare Blutspiegel.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch ein transdermales therapeutisches System (TTS) für die Verabreichung von Desoxypeganin und/oder eines seiner pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze als Wirkstoff zur Behandlung von Drogenabhängigkeit oder Drogensucht mit

– einer selbstklebenden schichtförmigen Matrix mit einem Gehalt an Wirkstoff(en) gelöst, wobei an oder auf der einen Seite der Matrix
– eine Abdeckfolie (backing liner) und an oder auf der anderen Seite der Matrix
– eine Abziehfolie (release liner) vorgesehen ist.

Gegebenenfalls kann die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe auch durch ein transdermales therapeutisches System (TTS) für die Verabreichung von Desoxypeganin und/oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze als Wirkstoff zur Behandlung von Drogenabhängigkeit und/oder Drogensucht mit einer äusseren Abdeckschicht, einem Reservoir für den Wirkstoff, einem Klebeelement für den Hautkontakt des Plasters und einer entfernbaren Schutzschicht verwendet werden, wobei das Reservoir gegebenen-

DE 199 06 978 A 1

3

falls neben dem Wirkstoff Permeationsförderer, Stabilisatoren, Emulgatoren, Verdickungsmittel und/oder andere übliche Hilfsstoffe enthält.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System kann durch einen Gehalt von 0,1 bis 50 Gew.-% Desoxypeganin, vorzugsweise 2 bis 20 Gew.-% Desoxypeganin auf Basis der Matrix oder des Reservoirs des applikationsfähigen Pflasters gekennzeichnet sein. Besonders bevorzugt ist ein Gehalt an 5 bis 20 Gew.-% Desoxypeganin.

Die Abdeckfolie des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems kann aus Polyester, Polypropylen, Polyethylen oder Polyurethan, jeweils gegebenenfalls metallisiert, und die Abziehfolie aus Polyester, Polypropylen oder beschichtetem Papier bestehen.

Für die Matrix eines erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems kommen Druckhaftkleber oder Haftschmelzkleber auf Basis von Polyacrylat, Polyisobutylen, Silikon, Styrol/Butadien Copolymerisat oder Styrol/Iso-pren-Copolymerisat in Frage.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System kann durch eine semipermeable Membran gekennzeichnet sein, insbesondere eine die Geschwindigkeit des Wirkstofffreisetzung steuernde Membran. Die Membran kann auf Basis von Silikon, Polypropylen, Ethylen-Vinyl-acetat oder Polyvinylacetat vorgeschen werden.

Bei dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System kann das Klebeelement in Form einer das Reservoir (sofern keine Membran vorgesehen ist) oder in Form einer die Membran vollständig oder nur an ihrer Peripherie ringförmig abdeckenden Schicht vorgesehen sein. Für das Klebelement kann ein druckempfindliches Klebemittel auf Silikon- oder Acrylatbasis verwendet werden.

Durch die Verabreichung von Desoxypeganin sowie seinen pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalzen oder einem Gemisch von Base und Salz werden die Symptome der Drogenabhängigkeit und/oder Drogensucht, insbesondere die physischen, aber auch die psychischen Entzugsscheinungen verringt bzw. ausgeschaltet.

Das Verfahren zur Behandlung der psychischen und/oder physischen Entzugssymptome von Drogensucht und/oder Drogenabhängigkeit umfasst das Verabreichen einer wirksamen Menge von Desoxypeganin und/oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes von Desoxypeganin an eine Person, die unter den besagten Entzugssymptomen leidet. Vorzugsweise wird in diesem Verfahren der Wirkstoff in Form einer Darreichungsform mit verzögterer Freisetzung dieses Wirkstoffs oder Wirkstoffgemischs verwendet.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Desoxypeganin und/oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes von Desoxypeganin zur Herstellung einer Darreichungsform (Arzneimittels) mit verzögterer Freisetzung dieses Wirkstoffs oder Wirkstoffgemischs für die Behandlung der psychischen und/oder physischen Entzugssymptome von Drogensucht und/oder Drogenabhängigkeit.

4

Medium in die Formulierung eingebracht wird, wobei übliche Zusatzstoffe zugesetzt werden können.

3. Verfahren zur Behandlung von Drogensucht und/oder Drogenabhängigkeit, dadurch gekennzeichnet, daß Desoxypeganin und 1 oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze in kontrollierter und kontinuierlicher Weise an einen drogensüchtigen und/oder drogenabhängigen Patienten verabreicht wird.

Patentansprüche

1. Verwendung von Desoxypeganin und/oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Drogensucht und/oder Drogenabhängigkeit.
2. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform zur Behandlung von Drogensucht und/oder Drogenabhängigkeit, dadurch gekennzeichnet, dass eine wirksame Menge Desoxypeganin und/oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze in fester Form oder in Lösung oder als Dispersion in einem anorganischen oder organischen

- Leerseite -